



CONFÉDÉRATION SUISSE  
BUREAU FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.<sup>2</sup>: C 07 D 249/08



(19)

# CH EXPOSÉ D'INVENTION A5

(11)

559 195

R

- (21) Numéro de la demande: 12908/73  
(61) Additionnel à:  
(62) Demande scindée de: 10909/72  
(22) Date de dépôt: 21. 7. 1972, 17 h  
(33) (32) (31) Priorité: Italie, 22. 7. 1971 (42964/71)

Brevet délivré le 15. 1. 1975

- (45) Exposé d'invention publié le 28. 2. 1975

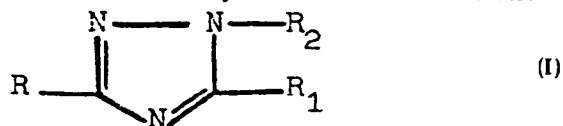
(54) Titre: **Procédé de préparation de dérivés  
de 1,2,4-triazole substitués**

(73) Titulaire: Gruppo Lepetit S.p.A., Milano (Italie)

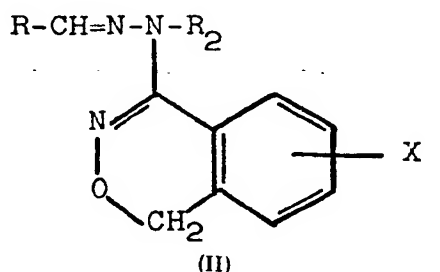
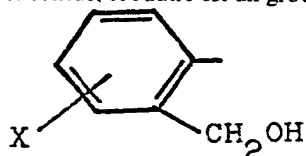
(74) Mandataire: Kirker & Cie, Genève

(72) Inventeur: Amedeo Omodei-Sale, Giorgio Pifferi, Pietro Consonni, Alberto Diena,  
Milano, et Bonaccorso Rosselli del Turco, Saronno/Varese (Italie)

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de nouveaux composés pharmacologiquement actifs. Il s'agit de dérivés de 1,2,4-triazole 1-alcoyle-3,5-disubstitués de formule:



dans laquelle R<sub>2</sub> est de l'hydrogène ou un radical alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, et un des symboles R et R<sub>1</sub> représente un groupe phényle ou phényle substitué, et l'autre est un groupe de formule:



dans laquelle R, R<sub>2</sub> et X ont la signification ci-dessus.

Il est clair que lorsqu'après une transposition on obtient un composé dans lequel R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène, on peut l'utiliser comme substance intermédiaire pour préparer des composés de formule I dans laquelle R<sub>2</sub> est un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> par des procédés usuels de N-alcoylation.

Selon le nouveau procédé de transposition, lorsqu'on chauffe des hydrazones de benzaldéhyde ou de benzaldéhydes substitués avec des 4-hydrazino-1H-2,3-benzoxazines dans un solvant organique, choisi avantageusement parmi les alcools inférieurs, en présence d'un catalyseur acide, par exemple l'acide chlorhydrique ou l'acide p-toluènesulfonique, elles sont transposées en 1,2,4-triazoles. La présence du catalyseur n'est pas nécessaire pour la transposition des hydrazones de formule II dans laquelle R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène. Dans ce cas on peut conduire la réaction en chauffant à reflux l'hydrazone de départ dans un solvant inerte à point d'ébullition élevé tel que par exemple le xylène. On isole facilement les composés finals par filtration ou par évaporation du solvant. On peut préparer les hydrazones de départ selon le procédé décrit dans le brevet britannique N° 1227490. On peut aussi utiliser les hydrazones qui subissent la transposition à l'état brut sans purification particulière.

Les composés de la présente invention présentent une activité dépressive sur le système nerveux central. En particulier certaines expériences représentatives faites sur des souris ont montré que des quantités d'environ 25 à 100 mg/kg i.p. sont efficaces pour diminuer l'activité spontanée des animaux. Par exemple, pour les composés des exemples 3, 5 et 7 les valeurs DE<sub>50</sub> sont d'environ 30 mg/kg. i.p. D'autres expériences représentatives ont montré que des quantités d'environ 10 à environ 50 mg/kg i.p. produisent une altération importante de la coordination motrice et du réflexe de redressement. En outre, on a trouvé que des doses d'environ 50 à environ 300 mg/kg i.p. des composés de l'invention décrits dans les exemples 1 (22), 2, 3, 5, 7, 9, 10 et 14 produisent une perte complète du réflexe de redressement chez les animaux.

La toxicité des nouveaux composés est très faible puisque les DL<sub>50</sub> chez les souris sont en général au-dessus de 500 mg/kg i.p.

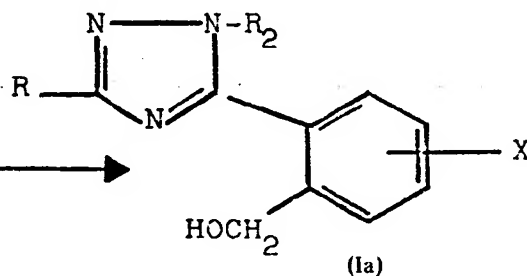
Les voies d'administration préférées pour ces composés sont la voie orale et la voie parentérale, cependant on peut aussi en

dans laquelle X est de l'hydrogène, un halogène ou un radical alcoyle inférieur, alcoyle inférieur, nitro ou amino.

On a trouvé que les composés de cette classe présentent une activité dépressive remarquable sur le système nerveux central. Cette activité pharmacologique est associée à une très faible toxicité.

On entend par l'expression «phényle substitué», un noyau benzénique mono- ou polysubstitué dans lequel les substituants peuvent être identiques ou différents et sont choisis parmi un groupe alcoyle inférieur, alcoyle inférieur, méthylènedioxy, halogéno, nitro, cyano, carboxy, carbamoyl, amino et amino substitué.

Le procédé selon l'invention comprend une nouvelle transposition des hydrazones des 4-hydrazino-1H-2,3-benzoxazines de formule II:



utiliser d'autres. Dans le premier cas, on met en composition les substances en des formes de dosages pharmaceutiques telles que des tablettes, des capsules, des élixirs, des solutions, etc. L'unité de dosage peut contenir les excipients habituels tels que l'amidon, des gommes, des alcools, des sucres, des acides gras, etc.

La voie parentérale s'est aussi montrée appropriée, et dans ce cas on administre les composés sous forme de solutions aqueuses parentérales, mélangés avec un agent anti-oxydant, des agents de conservation, des agents chélatants et tampons tels que le sulf-oxyde de sodium-formaldéhyde, l'alcool benzylique, des dérivés d'acide éthylènediaminotétra-acétique, l'acétate de sodium, etc.

La gamme de dosage quotidien est d'environ 1 à environ 50 mg/kg de poids du corps, administrée de préférence en doses partagées.

Les exemples suivants décrivent des composés de formule I et illustrent leur procédé de préparation.

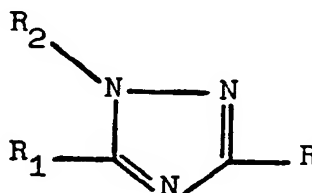
#### Exemple 1:

##### 5-(2-hydroxyméthylphényl)-1-méthyl-3-phényl-1,2,4-triazole


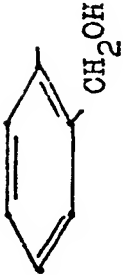
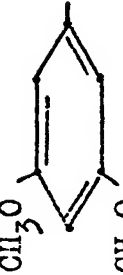



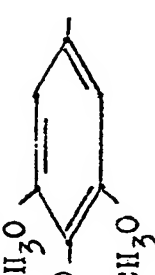


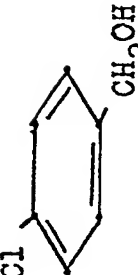

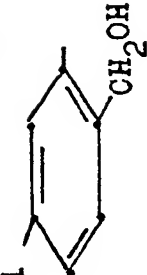
On chauffe au bain-marie une suspension de 1,2 g de 4-(2-benzylidène-1-méthylhydrazino)-1H-2,3-benzoxazine dans 12 ml d'éthanol et 12 ml d'HCl à 5% pendant 3 heures. On sépare l'éthanol par distillation, et, après avoir neutralisé le résidu avec une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub>, on la refroidit à environ 0°C. On filtre le précipité et on le cristallise dans l'éthanol. Il fond à 122-123°C. Le rendement est de 96%.

#### Exemple 2 à 17:

En procédant comme dans l'exemple 1 on prépare les composés suivants:



N° exemple	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	p.f.°C p.e.°C	Composé de départ
2			CH <sub>3</sub>	84-85	4-[2-(3-chlorobenzylidène)-1-méthylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazine
3			CH <sub>3</sub>	91-92	4-[2-(3-chlorobenzylidène)-1-méthylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazine
4			CH <sub>3</sub>	127-128	4-[2-(4-chlorobenzylidène)-1-méthylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazine
5			CH <sub>3</sub>	95-97	4-[2-(3-fluorobenzylidène)-1-méthylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazine
6			CH <sub>3</sub>	125-126	4-[2-(2-méthylbenzylidène)-1-méthylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazine
7			CH <sub>3</sub>	105-106	4-[2-(3-méthylbenzylidène)-1-méthylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazine
8			CH <sub>3</sub>	157-158	4-[2-(4-méthylbenzylidène)-1-méthylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazine
9			CH <sub>3</sub>	110-112	4-[2-(3-méthoxybenzylidène)-1-méthylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazine
10			CH <sub>3</sub>	162-163	4-[2-(3-nitrobenzylidène)-1-méthylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazine
11			CH <sub>3</sub>	175-176	4-[2-(4-nitrobenzylidène)-1-méthylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazine

N° exemple	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	pt. °C	Composé de départ
12			CH <sub>3</sub>	118-119	4-[2-(3,4-dichlorobenzylidène)-1-méthylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazine
13			CH <sub>3</sub>	150-151	4-[2-(3,5-diméthoxybenzylidène)-1-méthylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazine
14			CH <sub>3</sub>	122-123	4-[2-(3,4-méthylènedioxybenzylidène)-1-méthylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazine
15			CH <sub>3</sub>	174-176	4-[2-(3,4,5-triméthoxybenzylidène)-1-méthylhydrazino]-1H-2,3-benzoxazine
16			CH <sub>3</sub>	131-132	4-(2-benzylidène-1-méthylhydrazino)-6-chloro-1H-2,3-benzoxazine
17			CH <sub>3</sub>	209-210	4-[2-(4-nitrobenzylidène)-1-méthylhydrazino]-6-chloro-1H-2,3-benzoxazine

**Exemple 18:****3-(2-hydroxyméthylphényl)-5-phényl-1,2,4-triazole**

On chauffe à reflux 0,75 g de 4-(2-benzylidènehydrazino)-1H-2,3-benzoxazine dans 7,5 ml de xylène pendant 45 minutes et on refroidit dans un bain de glace. Le solide isolé par filtration fond à 196-97°C après cristallisation dans l'éthanol. Rendement: 97%.

**Exemples 19 et 20:**

On prépare les composés suivants par le procédé décrit dans l'exemple 18 en partant des dérivés de benzoxazine appropriés:

3-(2-hydroxyméthylphényl)-5-(4-nitrophényl)-1,2,4-triazole. P.f. 282-83°C;

3-(5-chloro-2-hydroxyméthylphényl)-5-(4-nitrophényl)-1,2,4-triazole. P.f. 220°C.

**Exemples 21 et 22:**

21) 1-méthyl-5-(2-hydroxyméthylphényl)-3-phényl-1,2,4-triazole.

22) 1-méthyl-3-(2-hydroxyméthylphényl)-5-phényl-1,2,4-triazole.

A une solution préparée par la dissolution de 0,069 g de sodium dans 5 ml de méthanol, on ajoute 0,753 g de 3-phényl-5-(2-hydroxyméthylphényl)-1,2,4-triazole. Après avoir chauffé pendant 10 minutes, on ajoute 0,5 ml d'iodure de méthyle puis on chauffe le mélange à reflux pendant environ une heure. On dissout le résidu obtenu après l'évaporation du solvant dans du diéthyl-éther, puis on lave avec de l'eau; on triture le résidu obtenu après l'évaporation du solvant avec du di-isopropyléther, puis on isole par filtration le mélange des deux isomères du composé. On sépare les deux isomères méthylés par chromatographie d'une solution chloroformique de leur mélange sur 5 plaques de silicagel et on utilise un mélange 9:1 de benzène et de méthanol comme développateur. On suit la séparation en examinant les plaques à la lumière ultraviolette. On enlève les zones du silicagel où se trouvent des taches ayant une valeur Rf de 0,66 et 0,75 respectivement et on les extrait séparément avec un mélange 1:1 de méthanol et de chloroforme. Après évaporation du solvant on obtient le 1-méthyl-5-(2-hydroxyméthylphényl)-3-phényl-1,2,4-triazole qui fond à 122-123°C et le 1-méthyl-3-(2-hydroxyméthylphényl)-5-phényl-1,2,4-triazole qui fond à 105-106°C respectivement.

**Exemple 23-26:**

Selon la méthode de l'exemple 1 on prépare les composés suivants:

3-(m-bromophényl)-5-(o-hydroxyméthylphényl)-1-méthyl-1,2,4-triazole, p.f. 117-119°C;

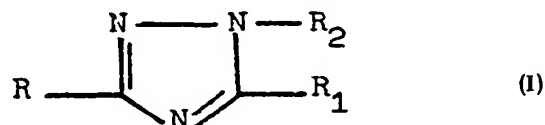
3-(m-cyanophényl)-5-(o-hydroxyméthylphényl)-1-méthyl-1,2,4-triazole, p.f. 110-111°C;

3-(m-carbamoylphényl)-5-(o-hydroxyméthylphényl)-1-méthyl-1,2,4-triazole, p.f. 226-229°C;

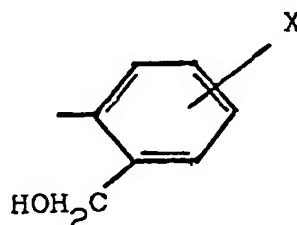
3-(m-carboxyphényl)-5-(o-hydroxyméthylphényl)-1-méthyl-1,2,4-triazole, p.f. 206-208°C.

**REVENDEICATION**

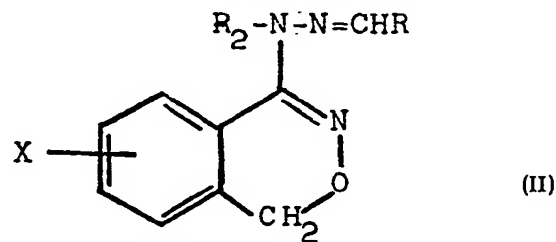
Procédé pour la préparation d'un composé de formule:



dans laquelle R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> et un des symboles R et R<sub>1</sub> représente un radical phényle ou phényle substitué, et l'autre est un groupe de formule:



dans laquelle X représente de l'hydrogène, un halogène ou un radical alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, nitro ou amino, caractérisé en ce qu'on soumet un composé de formule:



à une transposition thermique ou à une transposition catalysée par un acide.

**SOUS-REVENDEICATION**

Procédé selon la revendication, pour la préparation d'un composé de formule I dans laquelle R<sub>2</sub> est un radical alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, caractérisé en ce qu'on alcoyle un composé obtenu de

formule I dans laquelle R<sub>2</sub> est de l'hydrogène, et on sépare les deux composés isomères par chromatographie.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**